

II. علاقة دواء-جين:

في غرفة عمليات أحد المشافي يستعيد المريض وعيه بشكل طبيعي بعد زوال تأثير مخدر الهالوتان الذي دام بضع ساعات بعد إتمام العملية الجراحية بنجاح ودون مضاعفات تذكر، وبالمقابل وفي حالة أخرى في مشفى آخر بعد إعطاء المريض جرعة مماثلة من المخدر نفسه تطورت لديه حمى شديدة وتقلص عضلي شديد لينتهي بانحلال سريع للعضلات وموت المريض بعد فشل الأطباء في إنقاذه. وهنا لابد أن نتساءل لماذا قد اختلفت استجابة المريضين للدواء المخدر نفسه؟ وهل نحن أمام حالة فردية تخص الهالوتان أم أننا سنجد هذا التباين في الاستجابة عند استخدام أدوية أخرى؟ على مدى السنوات القليلة الماضية ، أصبح التنبؤ بالعلاقة بين الأدوية والجينات تدريجياً موضوعاً مثيراً للقلق بين الباحثين في مجالات اكتشاف الأدوية الجديدة والطب الشخصي. عملياً إن الطريق لتحسين فعالية دواء يتم على ثلاث مستويات: وهي إما على مستوى استقلاب الدواء، نقل الدواء أو مستقبلات الدواء وفي كل مستوى يقوم بروتين ما بالتفاعل مع العقار الدوائي فهو إما يقوم باستقلابه أو يقوم بنقله أو يلعب دور مستقبل له. ويمكن للبروتينات المسؤولة عن الآليات الثلاث أن تختلف بالتركيز والفعالية بين الأعراق المختلفة بشكل عام وبين الأفراد بشكل خاص. فالجينات المسؤولة عن إنتاج هذه البروتينات معرضة للكثير من الحوادث الطفرية أثناء انتقالها من جيل لآخر فيمكن لتغير أساس نكليوتيدي واحد (الوحدة الأساسية لبناء الجين) لأحد الجينات أن يحدث تغيراً واضحاً في تأثير البروتين المنتج وكمثال على هذه الحالة يمكننا العودة إلى مقدمة المقال فتلك الاستجابة الشديدة للهالوتان المخدر سببها تغير نكليوتيد واحد فقط في الجين المسؤول عن إنتاج بروتين مستقبل الريانودين في العضلات الهيكلية وتسمى هذه الحالة بمتلازمة (فرط الحرارة الخبيث) (RYR1) التي تصبح مميتة إذا لم يتوفر التدخل الطبي السريع والفعال. الأبحاث الدوائية الجينية أثبتت أن تحديد العلاقة بين الجين والعقار الدوائي لا يمكن أن يحسن الآثار الإيجابية للعقاقير فحسب، بل يساعد أيضاً في منع التفاعلات الدوائية الضارة من خلال تمكين الوصفات الطبية الموجهة بالنمط الوراثي [7].

III. الاختلافات الجينية وتعدد الأشكال:

الطفرات وتعدد الأشكال هي تمثيل لمفهوم التباين الجيني، في حين أن الطفرات ترتبط عموماً بالمرض وهي نادرة نسبياً، بينما حالة تعدد الأشكال أكثر تواتراً.

تعدد أشكال وحيد النكليوتيد (SNPs) هي اختلافات في تسلسل الحمض النووي تحدث عند تغيير نيوكليوتيد واحد. تحدث SNPs كل 100 إلى 300 نكليوتيد على طول الجينوم البشري المكون من 3 مليارات نكليوتيد. قد يحمل فرد واحد الملايين من SNPs. ومن أشهر الأمثلة على التعدد الشكلي وحيد النكليوتيد الأنزيمات الكبدية CYP2C9 و CYP2C19 و CYP2D6، وهو ما يفسر التباين من شخص لآخر في استقلاب الأدوية. يختلف توزيع كل تعدد شكلي وفقاً للعرق. على سبيل المثال ، ما يقرب من 10 % من السكان البيض و 1 % من السكان الآسيويين والسود هم مستقلبون فقراء للعقاقير التي تستقلب بأنزيمات CYP2D6 ، في حين أن 5-10 % من السكان البيض مستقلبون فائقون.

في الأمثلة السابقة ذكرنا التغيرات التي تطال جيناً واحداً فقط إلا أن معظم الاستجابات الدوائية تنتج عن صفات بالغة في التعقيد والتداخل، وتتأثر الاستجابة بالعوامل البيئية المحيطة بما في ذلك الأدوية الأخرى المعطاة بشكل متزامن وهذا ما يتطلب دراسات على مستوى الجينوم بأكمله في فرع علمي يسمى بعلم الوراثة الجينومي الدوائي Pharmacogenomics [7].

ومع استمرار تطور وازدهار هذا المجال ، تتيح الآن التقنيات الجديدة والحديثة الكشف بشكل أسرع وأكثر دقة عن المتغيرات الجينية في مئات أو آلاف الجينات في عملية واحدة، وحقيقة أن تطور العلوم الجينية والعلوم المرتبطة بها قد جاء بعد إنجاز مشروع الجينوم البشري، ففي عام 2003 أعلن الاتحاد الدولي لتسلسل الجينوم البشري عن الانتهاء بنجاح من مشروع الجينوم البشري قبل أكثر من عامين من الموعد المحدد وتحت الميزانية الموضوعة وفي 1 أبريل سنة 2022 تم الإعلان عن الحصول على التسلسل الكامل للجينوم البشري [6].

تحديد التسلسل النكليوتيدي الكامل للمورثات له أهمية بالغة في المجال الطبي الصيدلاني من حيث:

لا يستطيعون الإقلاع عن التدخين ، من الأبحاث على جين يسمى CYP2A13 يرمز هذا الجين إنزيم في الرئة يحول مادة في التبغ إلى جزيئين مسببين للسرطان. يخطط العلماء لاستكشاف ما إذا كان منع نشاط CYP2A13 يمكن أن يمنع تكوين هذه الجزيئات الخطيرة ويقلل من حدوث سرطان الرئة بين المدخنين [3].

C. سرطان الثدي

بالنسبة لبعض النساء المعرضات لخطر كبير للإصابة بسرطان الثدي بناء على عمرهن أو تاريخهن الطبي العائلي أو عوامل أخرى ، فإن العلاج طويل الأجل بفئة من الأدوية تسمى معدلات مستقبلات هرمون الاستروجين الانتقائية (SERMs) يمكن أن يقلل من خطر الإصابة بالمرض إلى النصف. اكتشف الباحثون مؤخرًا أن النساء لديهن أكبر فرصة للاستفادة من الاستراتيجية إذا كان لديهن طفرة نكليوتيدية في موقعين - جين ZNF423 والقرب من جين CTSO.

في التحليل الأوسع نطاقاً من نوعه ، كانت هؤلاء النساء أقل عرضة للإصابة بسرطان الثدي بست مرات تقريباً خلال فترة العلاج التي استمرت 5 سنوات من النساء اللواتي لم يكن لديهن هذه الطفرة. ومن خلال هذه المعلومات، ستكون النساء وأطبائهن أكثر قدرة على تحقيق التوازن بين الفوائد والمخاطر المحتملة للاستراتيجية الوقائية الطويلة الأجل [1].

D. سرطان الدم في مرحلة الطفولة

توصف الأدوية المعروفة باسم الثيوبورين لعلاج سرطان الطفولة المسمى سرطان الدم الليمفاوي الحاد (ALL)، ولكن الحصول على الجرعة الصحيحة أمر بالغ الأهمية. لمساعدتهم على القيام بذلك ، يمكن للأطباء فحص التسلسل النكليوتيدي للجين المشفر لبروتين يسمى TPMT في كل مريض. هذا البروتين يعطل الثيوبورين. لكن

1. تطوير أدوات جديدة لتحديد المساهمات الجينية في الأمراض الشائعة مثل السرطان والسكري وأمراض القلب.
2. تطوير طرق جديدة للتشخيص المبكر للأمراض.
3. تطوير تقنيات جديدة يمكنها تسلسل جينوم الفرد بأقل من 1000 دولار.
4. توفير إمكانية وصول أوسع إلى أدوات "علم الجينوم الكيميائي" لتعزيز فهم المسارات البيوكيميائية وتسريع تطوير عقاقير جديدة.

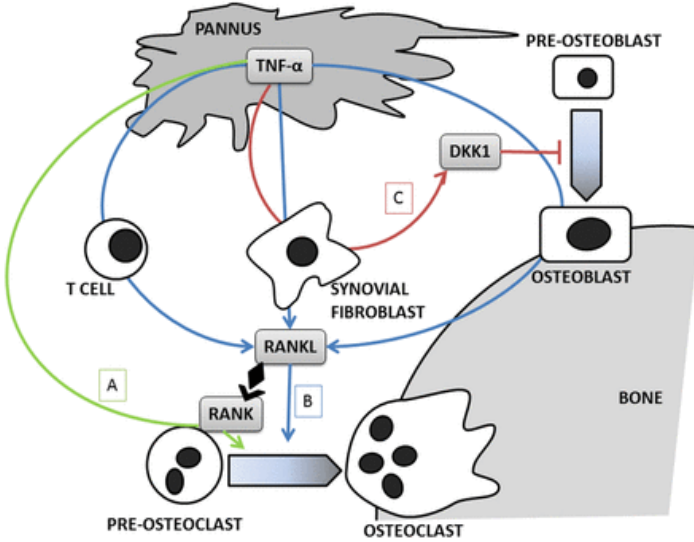
فيما يلي أمثلة على نتائج أبحاث علم الجينوم الدوائي الممولة من المعاهد الوطنية للصحة المتعلقة بالحالات الطبية المختلفة. لم يتم استخدام العلاجات بشكل روتيني في عيادات الأطباء ، لكن استخدام المعلومات الوراثية لتوجيه العلاجات أخذ في الازدياد.

A. النوبات القلبية والسكتات الدماغية

بالنسبة للأشخاص الذين أصيبوا بنوبة قلبية أو سكتة دماغية، غالباً ما يوصي الأطباء بجرعات يومية من الأسبرين لتقليل خطر تكرارها. يعمل الأسبرين عن طريق تقليل نشاط الصفائح الدموية. يمكن أن يسبب نشاط الصفائح الدموية الزائد جلطات دموية تؤدي إلى نوبات قلبية وسكتات دماغية. حوالي 60 مليون أمريكي يتناولون الأسبرين كل يوم لمنع مثل هذه المشاكل. ولكن في 10 إلى 30 في المئة من هؤلاء الناس، فإنه لا يعمل بالشكل المطلوب. اكتشف فريق من الباحثين مجموعة من 60 جين يمكن لنشاطها التنبؤ بما إذا كان الشخص سيستفيد من الأسبرين أم لا. ركزت مجموعة مختلفة من الباحثين على جين يسمى PEAR1، والذي يرمز إلى بروتين على سطح الصفائح الدموية. طفرة نكليوتيدية واحدة A بدلا من G في مكان معين تجعل الناس أكثر عرضة للإصابة بنوبة قلبية، حتى أثناء تناول الأسبرين. بالنسبة لهؤلاء الأشخاص يتوجه الأطباء لوصف طرق أخرى لمنع النوبات القلبية والسكتات الدماغية [5].

B. سرطان الرئة

سرطان الرئة هو السبب الأول لوفيات السرطان لدى كل من الرجال والنساء في الولايات المتحدة ، ويؤدي التدخين إلى 80 إلى 90 في المائة من هذه الحالات. قد يستفيد المدخنون الذين



الشكل (1): تأثير عامل نخر الورم على استقلاب العظام في التهاب المفاصل الروماتويدي. (A) TNF يعزز تمايز ناقضات العظم مباشرة ؛ (B) TNF يحفز إنتاج RANKL بواسطة بانيات العظم والخلايا الليفية والخلايا التائية ، مما يعزز تكاثر ناقضات العظم ؛ (C) TNF يحفز إنتاج DKK-1 عن طريق الخلايا الليفية الزليلية ، وبالتالي يمنع تكاثر بانيات العظم.

IV. الطب الشخصي :

إن العيش لفترة أطول ، مع البقاء شاباً وبحالة صحية جيدة، هو أحد أكثر أحلام البشرية طموحاً. ففي بداية القرن العشرين وفقاً لمنظمة الصحة العالمية، كان متوسط العمر المتوقع العالمي حوالي 35 عاماً، بحلول نهاية القرن تضاعف متوسط عمر الإنسان. كان هذا بسبب التقدم في العلوم والتكنولوجيا التي أدت إلى تحسين الظروف الصحية والعلاجات والأدوية الجديدة (مثل المضادات الحيوية) وطرق التصوير الجديدة (بدءاً من الأشعة السينية ، التي فازت بجائزة نوبل في عام 1901) ، إدخال الطب الوقائي بما في ذلك حملات التطعيم، وفي وقت لاحق من هذا القرن الترويج لأساليب الحياة الصحية

يمكننا أن نعتبر الطب الشخصي Personalized Medicine التطبيق العملي لاكتشافات علماء الوراثة الدوائية فهو يسعى لتحقيق التشخيص الأمثل وتقديم الدواء الأمثل بالجرعة والوقت المثاليين، وذلك بناء على الخارطة الجينومية لكل مريض على حدى، ولكننا في الحقيقة مازلنا بعيدين عن تحقيق هذه الغاية

حوالي 10 في المئة من الناس لديهم تغير في التسلسل النكليوتيدي لهذا الجين ، حيث ينتج بروتين أبطأ مفعولاً. بالنسبة لهؤلاء الأشخاص، يمكن للأطباء وصف جرعات أقل من الثيوبورين - أو أدوية مختلفة - لمنع الدواء من التراكم إلى مستويات سامة قبل معالجته من قبل الجسم [8].

E. التهاب المفاصل الروماتويدي

يسبب التهاب المفاصل الروماتويدي تورماً وألماً في مفاصل الشخص، وعادة ما يكون ذلك في اليدين والقدمين. يحدث ذلك عندما يهاجم الجهاز المناعي للجسم المفاصل عن طريق الخطأ باستخدام ترسانة من الجزيئات المنتجة للوسائط الالتهابية.

منذ عقود، اكتشف الباحثون أن منع جزيء واحد TNF- α يمكن أن يتسبب برفض هذه الاستجابة الالتهابية. الآن ، يتم استخدام الأدوية التي توقف TNF- α لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي وعدد من الاضطرابات ذات الصلة. وجد العلماء أن فعالية حاصرات TNF- α تسمى etanercept تعتمد على التسلسل النكليوتيدي لجين يسمى CD84. بالنسبة لاثنتين من حاصرات TNF- α الأخرى ، لا تعتمد على التسلسل النكليوتيدي لجين CD84. سيساعد هذا الاكتشاف الباحثين على فهم الاختلافات في كيفية عمل الأدوية الثلاثة في الجسم ، وربما يمهّد الطريق لوصفات طبية مخصصة بناء على نسخة الفرد من CD84 أو عوامل وراثية أخرى. ستستمر هذه الدراسات وغيرها في تقديم نظرة ثاقبة على العملية المعقدة لكيفية استجابة أجسامنا للأدوية والإشارة إلى طرق جديدة لتصميم العلاجات لكل شخص وبالتالي اعتماد مفهوم الطب الشخصي في العلاج [4].

هندسة المرضى وراثياً وبالتالي خلق "بشر خارقين" ليست بعيدة وتؤجج جدالات أخلاقية ساخنة. بالنظر إلى هذه الاحتمالية، سيكون بالإمكان التنبؤ بالأمراض، وسنمتلك أيضاً الأدوات اللازمة للوقاية منها قبل حدوثها. معالجة هذا الاحتمال ليس شيئاً اعتدنا عليه حالياً، وبالتالي فهو مهارة أخرى لا نزال بحاجة إلى تطويرها. يطمح علماء الوراثة الدوائية بمستقبل يكون فيه العلاج الشخصي أمراً اعتيادياً ويتطلب إجراءات روتينية بسيطة، ولكن إلى ذلك الحين لا بد من العمل على حل المشكلات القائمة في هذا المجال واستثمار المزيد من الجهود والموارد لتطوير التقنيات المساعدة. ولكن من يدري قد نشهد في حياتنا مرحلة تصبح فيها شيفراتنا الجينية جزءاً أساسياً من بطاقة هويتنا الشخصية [2].

٧. الاستنتاجات:

إن اعتماد مبادئ الطب الشخصي في مقارنة الأمراض واختيار الخطط العلاجية وإدراك أنه لا يوجد مريضان متشابهان مهما تشابهت الأعراض المرضية لديهما يعد أمراً ضرورياً بالنظر إلى حقيقة أن التباين الجيني بين الأفراد ذو مغزى سريري مؤثر على حياة المريض.

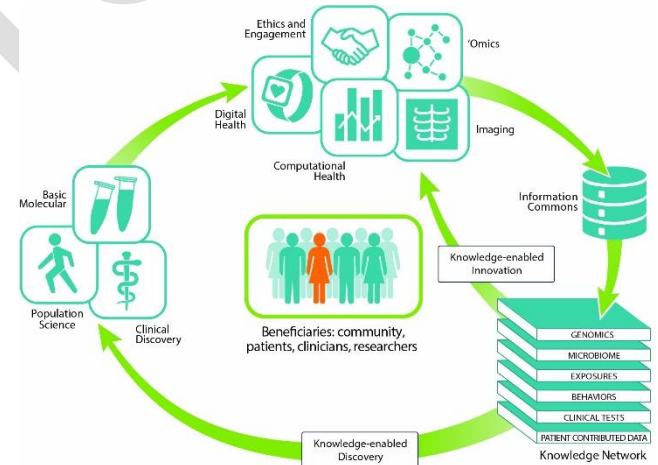
وذلك بهدف الحصول على نتائج علاجية هادفة أكثر مع تقليل الآثار الجانبية المحتملة، وإن العمل على تطوير هذا المجال لا يساهم فقط في رفع كفاءة العلاج، بل وفي طرق تصنيع الأدوية واستخدامها لتحقيق الإفادة المثلى منها، وعلى الرغم من المشكلات المواجهة للطب الشخصي والتي قد يصعب التغلب عليها في المدى القريب (خصوصية المعلومات-التكلفة-اعتبارات أخلاقية وغيرها) إلا أنه بنشر التثقيف الكافي وتدريب متخصصي الرعاية الطبية وبدء مبادرات لاعتماد الطب الشخصي قد يشكل بصيص أمل واعد وحلول نهائية لمشكلات الأمراض المستعصية والعلاجات المتعددة وما يصحبها من مخاطر قد تؤدي إلى تدهور في حالة المريض.

المراجع:

- [1]. DeSantis CE Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women. CA Cancer J Clin, 2016;. 66; 31-42..

فهناك العديد من العقبات التي تعوق التقدم في الطب الشخصي من بينها الكلفة العالية لسلسلة الجينوم لجميع المرضى إضافة إلى صعوبة تفسير التحاليل الجينية ومقارنتها فالجينوم البشري مكون من أكثر من ثلاثة مليارات نكليوتيد.

حيث أن مصطلح الطب الشخصي ظهر عام 2011 وهو علم حديث، ومبادرات الطب الشخصي في جميع أنحاء العالم تتطلب تطوير الخوارزميات للتنبؤ بالأمراض وعلاجها بناءً على مجموعة من الخصائص الخاصة بالسكان الفرعيين. هذه الخصائص تتوزع بين الوراثة والاستجابات للأدوية وأنماط الحياة والمطالب الاجتماعية. بالتالي، بدلاً من إجراء سلسلة من بروتوكولات البحث المنفصلة والمستقلة فإن المبادرات التي تهدف إلى إنشاء ودمج البيانات من المراكز الطبية المختلفة ضرورية. باستخدام الأدوات المتاحة حالياً، مثل الحوسبة السحابية والذكاء الاصطناعي والبيانات الضخمة، سيسمح جمع وتحليل قواعد البيانات المختلفة بإنشاء خوارزميات لتوجيه الممارسة السريرية.



الشكل (2): عناصر ومقومات الطب الشخصي

و من المهم ملاحظة أن التطورات الكبيرة في الطب الشخصي تنتج مخاوف يجب أيضاً أخذها في الاعتبار حيث تعد القضايا الأخلاقية مشكلة حرجية. مع الأخذ في الاعتبار أنه سيتم تخزين جميع المعلومات الجينية والبيئية ونمط الحياة لكل مريض في قاعدة بيانات في المستقبل. كيف يجب أن تبقى هذه المعلومات آمنة وسرية؟ بأخذ هذا المفهوم خطوة أخرى إلى الأمام، فإن إمكانية

- and evolutionary significance of a triplicated Na,K-ATPase gene in a toxin specialized insect. BMC Evolutionary Biology DOI 10.1186/s12862-017-1097-6.
- [7]. Safaa Dalla., Ola Rajab., Walaa Abdalla. (2021). Stem cells in the treatment of peripheral nerve injury. *Manara journal*.
- [8]. Suliman, M., Dalla. (2021). CRISPR technology and its promising use in gene therapy. *Manara journal*.
- [2]. Gustavo Rosa Gameiro I, Viktor Sinkunas, Gabriel Romero Liguori, Jose´ Otavio Costa Auler-Ju´nior Precision Medicine: Changing the way we think about healthcare. *CLINICS*, 2018; 73;723-728.
- [3]. Long Ma Gang Jin, Yi Yang, Yao Pang, Wenhao Wang Association between CYP2A13 polymorphisms and lung cancer. *Medicine*, 2020; 99; 50-53.
- [4]. Mark Farrugia Byron Baron The role of TNF- α in rheumatoid arthritis: a focus on regulatory T cells. *Journal of Clinical and Translational Research*, 2016; 2(3); 84-90.
- [5]. Morten Wu´rtz Peter H. Nissen, Erik Lerkevang Grove, Steen Dalby Kristensen, Anne-Mette Hvas Genetic Determinants of On-Aspirin Platelet Reactivity: Focus on the Influence of PEAR1. *PLOS ONE*, 2014. ;10: 816-826.
- [6]. Nurk Sergey The complete sequence of a human genome. 2022: 376; 44-53 .
- [7]. Sheehan Cara Tannenbaum and Nancy L Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*, 2014; 7; 533-544.
- [8]. Stanulla Martin Thiopurine Methyltransferase (TPMT) Genotype and Early Treatment Response to Mercaptopurine in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Medical Association*, 2005; 12; 23-30.
- [9]. Susman Millard Genes: Definition and Structure. *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES*, 2001.

منشورات المؤلف (د. صفاء دلا) :

- [1]. Dobler, S., Dalla, S., Wagschal, V., and Agrawal, A.A. (2012). Community-wide convergent evolution in insect adaptation to toxic cardenolides by substitutions in the Na,K-ATPase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109:13040-13045.
- [2]. Dalla, S., Swarts, H. G. P., Koenderink, J. B., and Dobler, S. (2013). Amino acid substitutions of Na,K-ATPase conferring decreased sensitivity to cardenolides in insects compared to mammals. *Insect Biochem. Molec. Biol.* 43:1109-1115.
- [3]. Dalla, S. (2015). Analysis of resistance mechanisms in the Na,K-ATPase of cardenolide-adapted insects. *University of Hamburg*.
- [4]. Dalla, S., and Dobler, S. (2016). Gene duplications circumvent trade-offs in enzyme function: Insect adaptation to toxic host plants. *Evolution* DOI: 10.1111/evo.13077.
- [5]. Dalla, S., Baum, M., and Dobler, S. Substitutions in the cardenolide binding site and interaction of subunits affect kinetics besides cardenolide sensitivity of insect Na,K-ATPase. *Insect Biochem. Molec. Biol.* DOI: 10.1016/j.ibmb.2017.08.005.
- [6]. Jennifer N. Lohr., Fee Meinzer., Safaa Dalla., Renja Romey-Glsing and Dobler, S. (2017). The function